Российский кардиологический журнал 2021;26(6):4409
doi:10.15829/1560-4071-2021-4409
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Прогнозиров ние 5-летней выжив емости у п циентов с хронической сердечной недост точностью и импл нтиров нными устройств ми для сердечной ресинхронизирующей тер пии

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Енина Т. Н., Малишевский Л. М.

Цель. Н основе клинического, инструмент льного и л бор торного обследов ний созд ть комплексную модель персонифициров нного отбор п циентов с хронической сердечной недост точностью (ХСН) н проведение сердечной ресинхронизирующей тер пии (СРТ). Уст новить ди гностическую ценность созд нной модели в прогнозиров нии 5-летней выжив емости.

М тери л и методы. В исследов ние был включен 141 п циент с ХСН (мужчин 77,3%, женщин 22,7%). Средний возр ст п циентов н момент импл нт ции сост вил 60,0 [53,0; 66,0] лет. Все п циенты имели ХСН II-IV функцион льного кл сс (ФК) по кл ссифик ции New-York Heart Association (NYHA), фр кцию выброс (ФВ) левого желудочк (ЛЖ) ≤35%, QRS ≥130 мс. П циенты случ йным обр зом были р зделены н обуч ющую (n=95) и тестовую (n=36) выборки, которые были сопост вимы по основным клиническим и морфофункцион льным х р ктеристик м.

Результ ты. В индекс были включены пок з тели, имеющие зн чимую связь с 5-летней выжив емостью по результ т м регрессии Кокс : мужской пол, н личие инф ркт миок рд в н мнезе, н личие ртери льной гипертонии, QRS <150 мс, отсутствие блок ды левой ножки пучк Гис , PR ≥200 мс при н личии синусового ритм /отсутствие р диоч стотной бл ции триовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий, ФК ХСН по NYHA III, IV, ФВ ЛЖ <30%, конечно-ди столический объем ЛЖ ≥235,0 мл, NT-proBNP ≥2692,0 нг/мл. Н основ нии β-коэффициентов всем переменным присв ив лись б л-лы. В обуч ющей выборке зн чение индекс ≥45 б ллов продемонстриров ло чувствительность 82,4% и специфичность 67,2% в прогнозиров нии 5-летней выжив емости (AUC 0,873; p<0,001). Применение индекс н тестовой выборке продемонстриров ло сопост вимые результ ты (AUC 0,718; p=0,020; чувствительность — 71,4%, специфичность — 62,5%). Т кже н обуч ющей выборке зн чение индекс ≥45 б ллов ссоциров лось с выжив емостью в течение 1 год (чувствительность — 84,6%, специфичность — 58,1%, AUC 0,811; p<0,001).

З ключение. Созд н индекс персонифициров нного отбор н СРТ, позволяющий с высокой степенью точности прогнозиров ть 5-летнюю выжив емость, т кже выжив емость в течение 1 год , нез висимо от действующих критериев отбор .

Ключевые слов : сердечн я ресинхронизирующ я тер пия, хроническ я сердечн я недост точность, выжив емость.

Отношения и деятельность: нет.

Регистр ция и р змещение д нных: Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Х р ц В. Е., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Горбунов Т. Ю., П влов А. В., Белоногов Д. В., Чуркевич Т. О. “Регистр проведенных опер ций сердечной ресинхронизирующей тер пии”. Свидетельство о госуд рственной регистр ции б зы д нных № 2010620077 от 1 февр ля 2010г.

Тюменский к рдиологический н учный центр, Томский н ционльный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук, Томск, Россия.

Солд тов А. М.* — к.м.н., н.с. л бор тории инструмент льной ди гностики н учного отдел инструмент льных методов исследов ния, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, з служенный деятель н уки, н учный консульт нт, ORCID: 0000-0002-1970-2606, Горб тенко Е. А. — л бор нт-исследов тель л бор тории инструмент льной ди гностики н учного отдел инструмент льных методов исследов ния, ORCID: 0000-0003-3675-1503, Енин Т. Н. — д.м.н., в.н.с. л бор тории инструмент льной ди гностики н учного отдел инструмент льных методов исследов ния, ORCID: 0000-0002-7443-2952, М лишевский Л. М. — л бор нт-исследов тель л бор тории инструмент льной ди гностики н учного отдел инструмент льных методов исследов ния, ORCID: 0000-0002-1025-3728.

*Автор, ответственный з переписку (Corresponding author): amsoldatova@mail.ru

АГ — ртери льн я гипертония, БЛНПГ — блок д левой ножки пучк Гис , ДИ — доверительный интерв л, ИМ — инф ркт миок рд , КДО — конечно-ди столический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, РЧА — р диоч стотн я бл ция, СРТ — сердечн я ресинхронизирующ я тер пия, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ — фр кция выброс , ФК — функцион льный кл сс, ХСН — хроническ я сердечн я недост точность, ЭхоКГ — эхок рдиогр мм , AUC — площ дь под ROC кривой, NYHA — New-York Heart Association/Нью-Йоркск я Ассоци ция сердц , NT-proBNP — N-концевой фр гмент мозгового н трийуретического пептид .

Рукопись получен 19.03.2021
Рецензия получен 11.04.2021
Принят к публик ции 16.04.2021

Для цитиров ния: Солд тов А. М., Кузнецов В. А., Горб тенко Е. А., Енин Т. Н., М лишевский Л. М. Прогнозиров ние 5-летней выжив емости у п циентов с хронической сердечной недост точностью и импл нтиров нными устройств ми для сердечной ресинхронизирующей тер пии. *Российский к рдиологический журн л.* 2021;26(6):4409. doi:10.15829/1560-4071-2021-4409

Prediction of 5-year survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Malishevsky L. M.

Aim. Based on clinical parameters and diagnostic investigations, to create a complex model of personalized selection of patients with heart failure (HF) for cardiac resynchronization therapy (CRT). To establish the diagnostic value of the created model in predicting 5-year survival.

Material and methods. The study included 141 patients with HF (men, 77,3%; women, 22,7%). The mean age of patients at the time of implantation was 60,0 [53,0; 66,0] years. All patients had New York Heart Association (NYHA) class II-IV HF, left ventricular ejection fraction (LVEF) ≤35%, and QRS ≥130 ms. Patients were randomly divided into training (n=95) and test (n=36) samples, which were comparable in main clinical and functional characteristics.

Results. The index included parameters that had a significant relationship with 5-year survival according to the Cox regression: male sex, prior myocardial infarction, hypertension, QRS <150 ms, no left bundle branch block, PR ≥200 ms with sinus rhythm/absence of radiofrequency ablation in atrial fibrillation, NYHA class III, IV HF, LVEF <30%, left ventricular end-diastolic volume ≥235,0 ml, NT-proBNP ≥2692,0 ng/ml. All variables were scored based on the β-coefficients. In the training sample, a value ≥45 points demonstrated a sensitivity of 82,4% and a specificity of 67,2%

in predicting 5-year survival (AUC, 0,873; p<0,001). The index use on the test sample showed comparable results (AUC, 0,718; p=0,020; sensitivity — 71,4%, specificity — 62,5%). Also, in the training sample, the index ≥45 points was associated with1-year survival (sensitivity — 84,6%, specificity — 58,1%, AUC, 0,811; p<0,001). **Conclusion.** An index of personalized selection for CRT has been created, which makes it possible to accurately predict the 5-year survival rate, as well as the 1-year survival rate, regardless of the current selection criteria.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure, survival.

Registration and data placement: Kuznetsov V. A., Kolunin G. V., Kharats V. E., Krinochkin D. V., Rychkov A. Yu., Gorbunova T. Yu., Pavlov A. V., Belonogov D. V., Churkevich T. O. "Register of performed cardiac resynchronization therapy operations". Certificate of state registration of the database № 2010620077 dated February 1, 2010.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Soldatova A. M.* ORCID: 0000-0001-5389-0973, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Enina T. N. ORCID: 0000-0002-7443-2952, Malishevsky L. M. ORCID: 0000-0002-1025-3728.

*Corresponding author:
amsoldatova@mail.ru

Received: 19.03.2021 **Revision Received:** 11.04.2021 **Accepted:** 16.04.2021

For citation: Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Enina T. N., Malishevsky L. M. Prediction of 5-year survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4409. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4409

Роль сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) доказана в большом количестве крупных исследований с участием значительного количества пациентов [1]. В то же время по результатам многочисленных исследований доказана роль дополнительных факторов, оказывающих существенное влияние на прогноз и эффективность СРТ, продемонстрировано, что эффект СРТ может различаться даже у пациентов, отбираемых на СРТ с учетом всех действующих критериев [2, 3].

В связи с чем исследователями неоднократно предпринимались попытки по созданию комплексных моделей для предсказания ответа на СРТ и прогнозирования отдаленной выживаемости [4-9]. Ряд прогностических моделей был предложен на основании крупных многоцентровых исследований, включивших >3 тыс. пациентов [6, 7]. Однако большинство моделей были созданы на основании одноцентровых исследований, к тому же некоторые из них учитывали лишь клинический или функциональный ответ на СРТ [8, 9].

С учетом высокой стоимости СРТ и ее потенциальных осложнений, возможность оценки прогноза на дооперационном этапе является очень важной, в связи с чем дальнейшие исследования, касающиеся разработки комплексных моделей для прогнозирования эффекта СРТ и отдаленной выживаемости, являются актуальной задачей.

Цель исследования — на основе клинического, инструментального и лабораторного обследований разработать индекс персонифицированного отбора на СРТ. Установить диагностическую ценность созданного индекса в прогнозировании 5-летней выживаемости.

Материал и методы

В исследовании использованы данные 141 пациента с ХСН из числа включённых в "Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии" [Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Харац В. Е., Криночкин Д. В., Рычков А. Ю., Горбунова Т. Ю., Павлов А. В., Белоногов Д. В., Чуркевич Т. О. "Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии". Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010г]. Все пациенты на момент имплантации устройств для СРТ имели ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации New-York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ ⩽35%, QRS ⩾130 мс и получали оптимальную медикаментозную терапию в течение 3 мес. до имплантации в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1]. Средний возраст пациентов на момент имплантации составил 60,0 [53,0; 66,0] лет. Средний срок наблюдения составил 36,0 [19,0; 67,5] мес.

Ведение пациентов, клиническое наблюдение, инструментальное (эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография) и лабораторное обследование проводилось через 1, 3, 6 мес. и последующие каждые 6 мес. после имплантации. ЭхоКГ была проведена по стандартному протоколу на аппарате фирмы Philips (IE-33, USA) согласно актуальным рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Измерение объемов камер сердца и ФВ ЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсон.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие было получено от всех субъектов исследования.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS v.23. Нормальность распределения была оценена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me) с интерквар-

Таблица 1

Основные клинические и морфо-функциональные характеристики пациентов в группах

Показатель		I группа Обучающая выборка (n=95)	II группа Тестовая выборка (n=46)	p
Пол: мужчины, n (%)		69 (72,6)	40 (87,0)	0,057
Возраст, лет		58,5±10,2	58,7±11,2	0,938
Ишемический генез КМП, n (%)		62 (65,3)	30 (65,2)	0,996
ИМ в анамнезе, n (%)		42 (44,2)	22 (47,8)	0,686
Сахарный диабет, n (%)		17 (17,9)	78 (17,4)	0,942
Артериальная гипертония, n (%)		66 (69,5)	37 (80,4)	0,169
QRS, мс		174,6±28,4	172,0±25,4	0,591
БЛНПГ, n (%)		76 (80,0)	35 (76,1)	0,595
СРТ-Д, n (%)		63 (66,3)	28 (60,9)	0,526
PR, мс		192,0 [170,0; 213,5]	184,0 [165,0; 208,5]	0,551
ФК ХСН по NYHA, n (%)	II	45 (47,4)	14 (30,4)	0,155
	III	36 (37,9)	26 (56,5)	
	IV	14 (14,7)	6 (13,0)	
Постоянная форма ФП, n (%)		26 (27,4)	8 (17,4)	0,194
РЧА АВ-соединения, n (%)		10 (10,5)	5 (10,9)	0,951
Эффективная желудочковая стимуляция, %		99,0 [97,0; 99,9]	98,4 [96,0; 99,0]	0,242
ФВ ЛЖ, %		31,0 [27,0; 33,0]	31,0 [28,0; 33,0]	0,573
КСО ЛЖ, мл		169,2 [141,9; 210,2]	165,8 [141,6; 201,6]	0,569
КДО ЛЖ мл		239,0 [209,0; 289,0]	235,0 [199,3; 298,0]	0,692
NT-proBNP, нг/мл		1834,0 [801,0; 3890,8]	1053,0 [497,0; 3664,0]	0,204
иАПФ/АРА, n (%)		94 (98,9)	44 (95,7)	0,248
Бета-адреноблокаторы, n (%)		84 (88,4)	44 (95,7)	0,222
Диуретики, n (%)		84 (88,4)	38 (82,6)	0,343
Статины, n (%)		58 (61,1)	25 (54,1)	0,448
Дигоксин, n (%)		24 (25,4)	15 (32,6)	0,361
Верошпирон, n (%)		80 (84,2)	40 (87,0)	0,668
Варфарин, n (%)		34 (35,8)	9 (19,6)	0,050
Антиагреганты, n (%)		61 (64,2)	33 (71,7)	0,374
Антиаритмические препараты, n (%)		17 (17,9)	7 (15,2)	0,692

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, РЧА АВ-соединения — радиочастотная аблация атриовентрикулярного соединения, СРТ-Д — комбинированная система для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией кардиовертера-дефибриллятора, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

тильным размахом. При анализе количественных показателей в группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей был использован критерий Хи-квадрат. Выживаемость оценивали методом Каплана-Майера. Различия считали статистически значимыми при двустороннем значении $p<0,05$. Для создания индекса и оценки его диагностической точности исходную выборку (n=141) разделили на 2 группы: обучающую, на которой разрабатывался индекс, и тестовую, которая использовалась для проверки точности предсказания модели. Выборки формировались на основе механизма случайного отбора в соотношении 70 и 30%, соответственно. Для выявления факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью, использовали однофакторный регрессионный анализ Кокса. Так как балльная шкала требует использования дискретных значений, для количественных показателей, которые ассоциировались с 5-летней выживаемостью по результатам однофакторного анализа, был проведен ROC-анализ с выявлением пороговых значений. Пороговые значения определялись исходя из требований оптимальной чувствительности и специфичности. Наиболее значимые факторы ($p<0,05$) были внесены в многофакторную регрессию Кокса. Использовали два метода отбора прогностических переменных: пошаговый метод с включением и алгоритм принудительного включения. На ос-

Таблица 2

Результаты регрессии Кокса для прогнозирования 5-летней выживаемости

Показатель	ОР (95% ДИ)	Log-rank P value
Мужской пол	5,342 (1,627-17,538)	0,006
Возраст	1,001 (0,972-1,031)	0,961
Основной диагноз	2,287 (1,033-5,067)	0,041
ФК ХСН по NYHA	1,629 (1,054-2,518)	0,028
ФК III, IV по NYHA	2,134 (1,040-4,380)	0,039
ИМ в анамнезе	2,764 (1,377-5,548)	0,004
Сахарный диабет	0,951 (0,591-1,531)	0,838
Артериальная гипертония	2,467 (1,256-4,847)	0,009
QRS	0,983 (0,968-0,998)	0,025
QRS <150 мс	2,216 (1,071-4,582)	0,032
Отсутствие БЛНПГ	2,199 (1,015-4,761)	0,046
Синусовый ритм	1,696 (0,848-3,389)	0,135
PR, мс	1,012 (1,003-1,020)	0,006
PR ⩾200 мс	3,726 (1,603-8,662)	0,002
ФП без проведения РЧА	2,343 (1,120-4,904)	0,024
ФВ ЛЖ	0,908 (0,849-0,970)	0,004
ФВ ЛЖ <30%	3,594 (1,677-7,706)	0,001
КСО ЛЖ	1,009 (1,004-1,014)	0,001
КСО ЛЖ ⩾168,0 мл	3,018 (1,436-6,343)	0,004
КДО ЛЖ	1,006 (1,003-1,010)	0,001
КДО ЛЖ ⩾325,0 мл	3,394 (1,569-7,340)	0,002
NT-proBNP	1,118 (1,020-1,226)	0,018
NT-proBNP ⩾2692,0 пг/мл	3,661 (1,432-9,357)	0,007

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ОР — отношение рисков, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3

Результаты регрессии Кокса с преобразованием полученных β-коэффициентов в баллы

Показатель	β-коэффициент	Баллы
Модель 1		
Наличие ИМ	1,323	1
Наличие артериальной гипертонии	0,926	1
Отсутствие РЧА при ФП	1,268	1
PR ⩾200 мс	1,959	2
Модель 2		
Мужской пол	0,744	13
Наличие ИМ в анамнезе	1,184	21
Наличие артериальной гипертонии	0,884	16
ФК NYHA III, IV	0,302	5
Отсутствие БЛНПГ	0,431	8
PR ⩾200 мс	1,529	27
Отсутствие РЧА при ФП	1,105	20
QRS <150 мс	0,056	1
ФВ ЛЖ <30%	0,533	10
КДО ЛЖ ⩾235,0 мл	0,267	5
NT-proBNP ⩾2692,0 нг/мл	0,331	6

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК по NYHA — функциональный класс по классификации New-York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

нове рассчитанных для каждой переменной значений β-коэффициентов проводилось преобразование результатов регрессии Кокса в баллы. Для этого все β-коэффициенты последовательно делили на наименьшее полученное значение β-коэффициента, а затем округляли до ближайшего целого числа. Общий балл представляет собой сумму всех баллов. Для оценки прогностической значимости индекса и нахождения порогового балла использовали ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Проверку индекса проводили на тестовой выборке с построением ROC-кривой, расчетом AUC, специфичности и чувствительности.

Результаты

Обучающую выборку составили 95 пациентов (73,8%), тестовую — 46 пациентов (26,2%). По основным клиническим и морфо-функциональным показателям обучающая и тестовая выборки были сопоставимы (табл. 1).

Первым этапом на основании унивариантного анализа были выявлены факторы, ассоциированные с 5-летней выживаемостью (табл. 2).

Вторым этапом значимые факторы были включены в мультивариантный анализ. Для создания индекса воспользовались двумя алгоритмами включения переменных в модель.

При проведении регрессии Кокса с использованием алгоритма пошагового включения (модель 1) в качестве значимых переменных в модель были отобраны: наличие инфаркта миокарда (ИМ) (отношение рисков (ОР) 3,756; доверительный интервал (ДИ) 95% 1,757-8,028; p<0,001), наличие артериальной гипертонии (АГ) (ОР 2,525; ДИ 95% 1,261-5,054; p=0,009), отсутствие радиочастотной абляции (РЧА) атриовентрикулярного соединения при фибрилляции предсердий (ФП) (ОР 3,555; ДИ 95% 1,590-7,949; p=0,002), интервал PR ⩾200 мс (ОР 7,093; ДИ 95% 3,378-14,892; p<0,001). На основании рассчитанных β-коэффициентов каждому фактору присваивались баллы и с использованием ROC-анализа значение индекса в 2 балла было принято в качестве порогового значения. AUC составила 0,838 (p<0,001), чувствительность — 76,5%, специфичность — 82,0%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (рис. 1 А). Однако применение индекса на тестовой выбор-

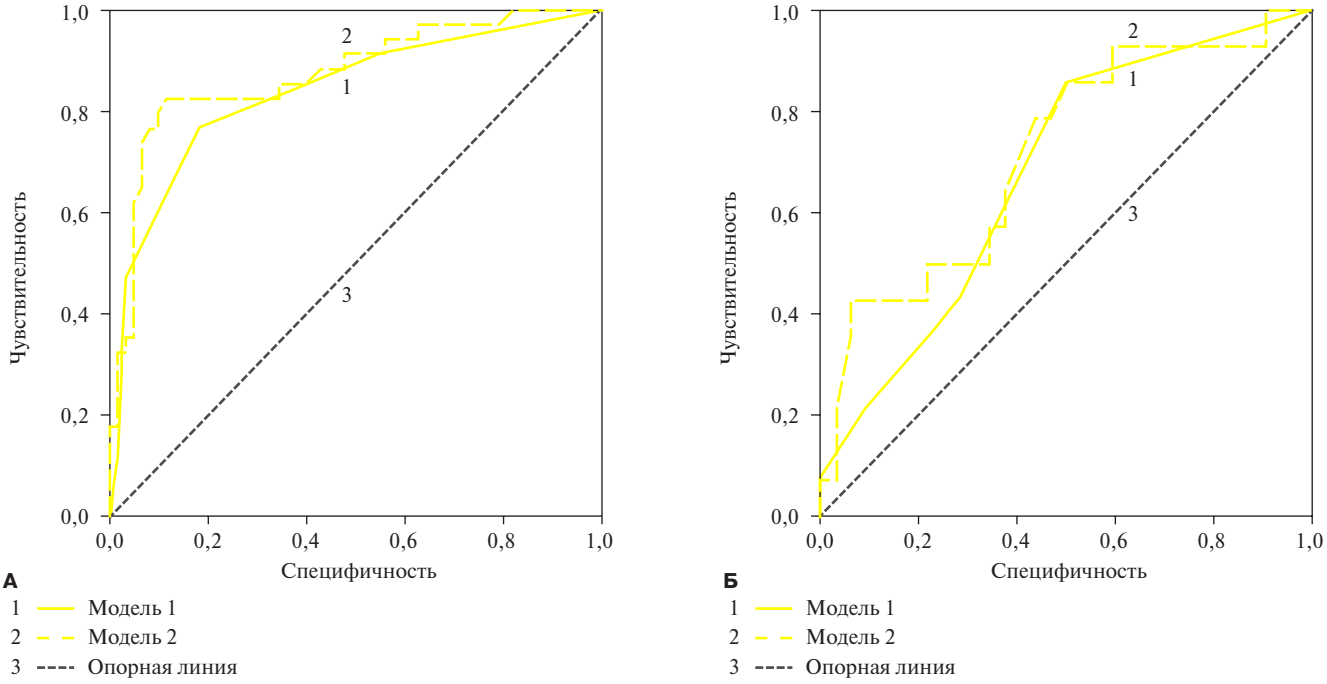

Рис. 1. ROC-анализ в обучающей (**А**) и тестовой (**Б**) выборках.

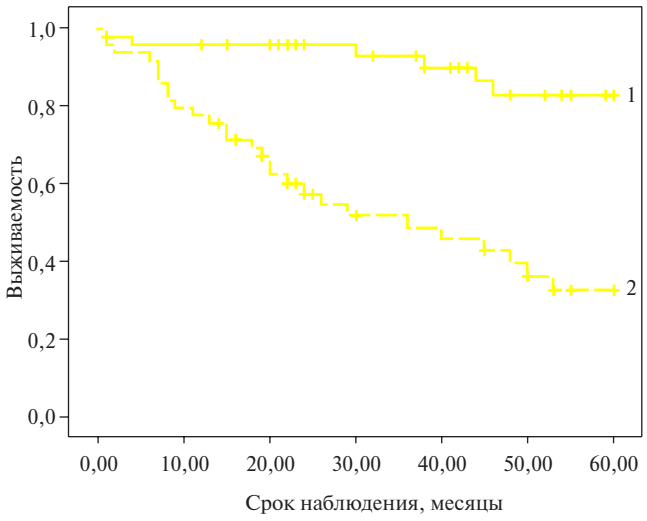

Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (87,0%), синий (2) — ⩾45 баллов (42,9%). Log-Rank p<0,001.

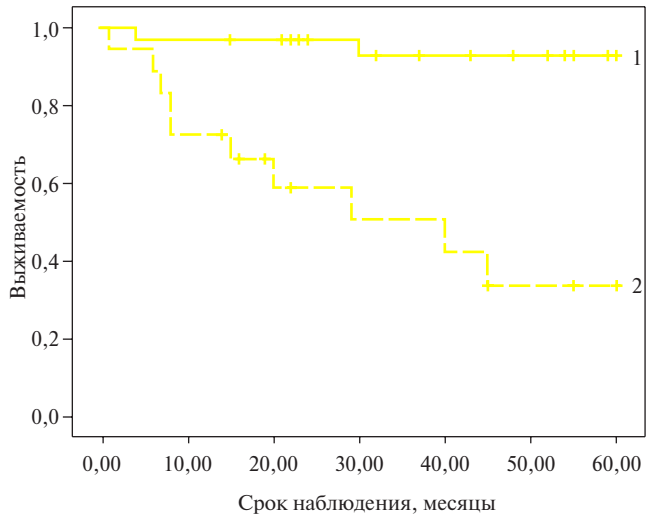

Рис. 3. Выживаемость пациентов с наличием показаний для имплантации уровня доказательности IA в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (93,3%), синий (2) — ⩾45 баллов (44,4%). Log-Rank p<0,001.

ке (рис. 1 Б) продемонстрировало среднее качество модели в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,679; p=0,056; чувствительность — 42,9%, специфичность — 71,9%).

Используя алгоритм принудительного включения (модель 2) для всех факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью (мужской пол, наличие ИМ в анамнезе, наличие АГ, QRS <150 мс, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), при наличии синусового ритма PR ⩾200 мс/при наличии ФП отсутствие РЧА, ФК по NYHA III, IV, ФВ ЛЖ <30%, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ ⩾235,0 мл, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ⩾2692,0 нг/мл), был рассчитан вес каждой переменной в модели, его β-коэффициент, и также преобразован в баллы (табл. 3).

При оценке модели 2 значение индекса в 45 баллов было принято в качестве порогового значения. По результатам ROC-анализа AUC составила 0,873 (p<0,001), чувствительность — 82,4%, специфичность — 67,2%, что согласно экспертной шкале для значений AUC соответствует очень хорошему качеству модели (рис. 1 А). Применение индекса на те-

Таблица 4

Значения AUC в разных исследованиях для прогнозирования выживаемости в течение 1 года и 5 лет

AUC	1 год	5 лет
SEMMELWEIS-CRT	0,768 (0,674-0,861)*	0,803 (0,733-0,872)*
SHFM	0,537 (0,426-0,647)*	0,544 (0,454-0,634)*
VALID-CRT	0,529 (0,416-0,643)*	0,650 (0,564-0,737)*
CRT-score	0,722 (0,637-0,806)*	0,693 (0,615-0,771)*
ScREEN	0,595 (0,516-0,673)*	0,549 (0,474-0,624)*
Индекс прогнозируемого ответа	0,811 (0,667-0,956)*	0,873 (0,795-0,952)*

Примечание: * — p<0,05; SEMMELWEIS-CRT [5], SHFM [10], VALID-CRT [6], CRT-score [11], ScREEN [7].

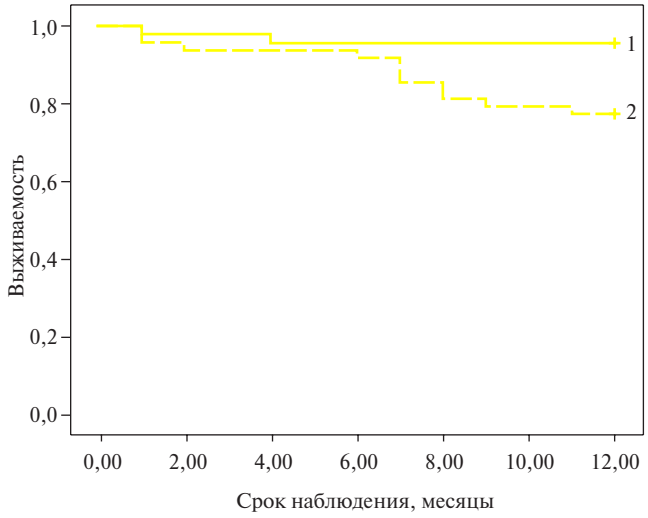

Рис. 4. Выживаемость пациентов в течение 1 года в зависимости от величины индекса: голубой (1) — <45 баллов (95,7%), синий (2) — ⩾45 баллов (77,6%). Log-Rank p=0,012.

стовой выборке (рис. 1 Б) продемонстрировало хорошее качество модели в прогнозировании 5-летней выживаемости (AUC 0,718; p=0,020; чувствительность — 71,4%, специфичность — 62,5%).

Модель 2 для оценки 5-летней выживаемости на тестовой выборке продемонстрировала более высокую прогностическую силу и в дальнейшем она была взята за основу для расчета индекса.

У пациентов со значением индекса <45 баллов (n=46) 5-летняя выживаемость составила 87,0%, у пациентов со значениями индекса ⩾45 баллов (n=49) — 42,9% (Log-Rank p<0,001) (рис. 2).

Частота имплантации комбинированных систем с функцией кардиоверсии дефибрилляции не отличалась значимо между группами: 63,0% случаев у пациентов со значениями индекса <45 баллов, 69,4% случаев при значении индекса ⩾45 баллов (p=0,513).

Связь индекса с 5-летней выживаемостью пациентов с ХСН и наличием показаний для имплантации уровня доказательности IA. Дополнительно была выделена группа пациентов со II-IV ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ ⩽35%, QRS ⩾150 мс и БЛНПГ при наличии синусового ритма (n=48). 5-летняя выживаемость пациентов со значением индекса <45 баллов (n=30) составила 93,3%, у пациентов со значениями индекса ⩾45 баллов (n=18) — 44,4% (Log-Rank p<0,001) (рис. 3). То есть большее значение индекса ассоциировалось с меньшей отдаленной выживаемостью и в группе пациентов с показаниями к имплантации устройств для СРТ класса IA.

Связь индекса с выживаемостью в течение 1 года. Одним из критериев отбора на СРТ является прогнозируемая выживаемость в течение 1 года, при этом дальнейшие уточнения, а также способ прогнозирования выживаемости в рекомендациях не указаны. В связи с чем представилось интересным оценить связь разработанного индекса с выживаемостью в течение 1 года после имплантации устройств для СРТ.

Выживаемость в течение 1 года у пациентов со значением индекса <45 баллов составила 95,7%, у пациентов со значениями индекса ⩾45 баллов — 77,6% (рис. 4).

Выживаемость пациентов с показаниями класса IA в течение 1 года значимо различалась между группами и составила 96,7% у пациентов со значением индекса <45 баллов, и 72,2% — у пациентов со значениями индекса ⩾45 баллов (Log-Rank p=0,015).

С помощью ROC-анализа оценили эффективность индекса в прогнозировании смертности в течение 1 года. Площадь под ROC-кривой AUC 0,811 (p<0,001), чувствительность составила 84,6%, специфичность — 58,1%, что соответствует очень хорошему качеству модели.

Сравнение диагностической ценности индекса прогнозируемого ответа с моделями в оценке выживаемости в течение 1 года и 5 лет. Ранее в других исследованиях были предложены модели для прогнозирования выживаемости в течение 5 лет и 1 года у пациентов с имплантированными устройствами для СРТ [5-7, 10, 11]. При сравнении предсказательной ценности индекса с моделями, предложенными ранее, было показано, что разработанный индекс обладал наилучшей чувствительностью и специфичностью в прогнозировании выживаемости в течение 1 года и 5 лет (табл. 4).

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что разработанный индекс по прогнозированию 5-летней выживаемости также может быть с высокой степенью предсказательной ценности применен и для прогнозирования выживаемости в течение 1 года.

Обсуждение

В 2006г была предложена одна из первых шкал для оценки 1-, 2- и 5-летней выживаемости пациен-

тов с ХСН, основанная на результатах клинического, лабораторного обследования, а также получаемой медикаментозной терапии — Seattle Heart Failure Model Score [10]. Шкала была протестирована на пациентах с имплантированными устройствами для СРТ [12]. Была выявлена высокая диагностическая ценность шкалы в определении пациентов высокого и низкого риска, но при этом риск 1-, 2- и 5-летней выживаемости был существенно переоценен. Авторы отметили, что пациенты с наличием показаний для СРТ уже отличаются от основной массы пациентов с ХСН тем, что оптимально подобранная медикаментозная терапия у них неэффективна, а ХСН продолжает прогрессировать, в связи с чем необходима адаптация шкалы именно для этой группы пациентов, с включением дополнительных показателей [13].

В дальнейшем многими исследователями предпринимались попытки по созданию комплексных моделей для предсказания ответа, сочетающих в себе различные показатели. Так, например, при включении в модель 25 показателей (пол, возраст, наличие АГ, сахарного диабета, генез ХСН, клиренс креатинина, показатели ЭхоКГ и электрокардиографии) только 4 показателя имели значимую связь со снижением конечно-систолического объема ЛЖ и наступлением первичной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу ХСН): БЛНПГ, QRS ⩾150, TAPSE ⩾14,8 мм, величина продольного стрейна ⩽-7,22% [14]. В исследовании Maass AH, et al. оценивалась диагностическая ценность 11 клинических, 11 электрокардиографических, 4 ЭхоКГ и 16 лабораторных показателей в предсказании ответа на СРТ [15]. Авторами была предложена шкала CAVIAR, включающая 4 показателя: возраст, площадь QRS по данным векторкардиографии, механическая межжелудочковая задержка и качание верхушки ЛЖ. Разработанная шкала позволяла с высокой точностью прогнозировать ЭхоКГ ответ (снижение конечно-систолического объема ЛЖ ⩾15% через 6 мес. после имплантации СРТ), а также риск смерти от всех причин и вероятность госпитализации по поводу ХСН в течение 12 мес. [15]. Другими авторами были предложены модели, основанные только на показателях электрокардиографии, ЭхоКГ или лабораторных маркерах [8, 16, 17].

Обращает на себя внимание, что основные клинические показатели (пол, генез ХСН и ФК по NYHA) представлены в большинстве моделей, из лабораторных показателей чаще всего упоминается необходимость оценки уровней гемоглобина и креатинина как маркеров неблагоприятного прогноза [9, 11]. Среди ЭхоКГ критериев на первый план выходит оценка ФВ ЛЖ и показателей механической диссинхронии [7, 14, 17]. Feeny A, et al. было протестировано 3 модели, включивших 9, 26 и 37 показателей. Первая модель включала только основные клинические показатели: морфология QRS, ширина QRS, ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ, конечно-диастолический размер ЛЖ, пол, ишемическая кардиомиопатия, ФП, эпикардиальное расположение левожелудочкового электрода. Во вторую модель были дополнительно включены данные о наличии сопутствующей патологии, в третью — принимаемая медикаментозная терапия. При проверке трех моделей на группе пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для СРТ было продемонстрировано, что модель с 9 показателями обладала наибольшей предсказательной ценностью в оценке общей выживаемости и развитии ЭхоКГ ответа, в то время как включение дополнительных показателей (коморбидность, медикаментозная терапия) не улучшало качество модели [4].

В последние годы активно развиваются технологии машинного обучения, на основе которых было предложено несколько моделей прогнозирования ответа на СРТ [4, 5]. Модели, созданные на основе метода машинного обучения, обладают лучшей диагностической ценностью и включают наибольшее количество показателей, что является существенным их преимуществом, однако в то же время использование большого количества показателей (>30), которые должны быть доступны в электронном формате в виде единой базы, существенно ограничивает использование этих моделей в реальной клинической практике.

В нашем исследовании в модель прогнозирования выживаемости вошли клинические, инструментальные и лабораторные показатели, имеющие значимую связь с 5-летней выживаемостью. Вес каждого показателя был рассчитан исходя из β-коэффициентов, рассчитанных в регрессии Кокса. Существенным преимуществом разработанного индекса является то, что все показатели, необходимые для расчета индекса, доступны из результатов обследований, которые проводятся всем пациентам с ХСН при отборе на СРТ, следовательно, расчет индекса не требует проведения дополнительных исследований и дополнительных затрат.

Особенно важными представляются результаты о связи индекса прогнозируемого ответа с выживаемостью пациентов с наличием показаний для СРТ уровня доказательности IA. При значениях разработанного индекса ⩾45 баллов 5-летняя выживаемость пациентов этой группы не превышает 45%, практически 30% погибают в течение 1 года после имплантации. Другими словами, даже среди пациентов с “классическими” показаниями для имплантации большие значения индекса ассоциируются с худшей эффективностью СРТ.

Таким образом, нами создан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий комплекс клинических, инструментальных и лабораторных

показателей. Индекс персонифицированного отбора на СРТ с высокой степенью точности позволяет прогнозировать выживаемость в течение 1 и 5 лет. Разработанный индекс имеет существенные преимущества для использования в реальной клинической практике при отборе пациентов с ХСН на проведение СРТ, в сравнении с ранее предложенными моделями.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имело ретроспективный дизайн, было одноцентровым и включало небольшую выборку пациентов. Нами не производилась оценка связи индекса с выраженностью функциональных изменений на фоне СРТ.

Заключение

Создан индекс персонифицированного отбора на СРТ, включающий показатели: пол, наличие ИМ и АГ в анамнезе, наличие БЛНПГ, ширина QRS, длина PR, ФК по NYHA, сердечный ритм, величины ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, уровень NT-proBNP. Индекс персонифицированного отбора на СРТ с высокой степенью точности позволяет прогнозировать 5-летнюю выживаемость, а также выживаемость в течение 1 года независимо от действующих критериев отбора.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Lacour P, Dang PL, Morris DA, et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1072-84. doi:10.1002/ehf2.12675.
3. Soldatova AM, Kuznetsov VA, Gizatulina TP, et al. The relationship of the prolonged PR interval with the long-term survival in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(1):3348 (In Russ.) Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Гизатулина Т.П. и др. Взаимосвязь удлиненного интервала PR электрокардиограммы с отдаленной выживаемостью пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3348. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3348.
4. Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine Learning Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Improvement Versus Current Guidelines. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019;12(7):e007316. doi:10.1161/CIRCEP.119.007316.
5. Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. Eur Heart J. 2020;41(18):1747-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz902.
6. Gasparini M, Klersy C, Leclercq C, et al. Validation of a simple risk stratification tool for patients implanted with Cardiac Resynchronization Therapy: the VALID-CRT risk score. Eur J Heart Fail. 2015;17(7):717-24. doi:10.1002/ejhf.269.
7. Providencia R, Marijon E, Barra S, et al. Usefulness of clinical risk score to predict the response to cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol. 2018;260:82-7. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.012.
8. Spinale FG, Meyer TE, Stolen CM, et al. SMART-AV Trial Investigators. Development of a biomarker panel to predict cardiac resynchronization therapy response: Results from the SMART-AV trial. Heart Rhythm. 2019;16(5):743-53. doi:10.1016/j.hrthm.2018.11.026.
9. Loutfi M, Nawar M, Eltahan S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure patients. The Egyptian Heart Journal. 2016;68(4):227-36. doi:10.1016/j.ehj.2016.01.001.
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
11. Höke U, Mertens B, Khidir MJH, et al. Usefulness of the CRT-SCORE for Shared Decision Making in Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Left Ventricular Ejection Fraction of ⩽35. Am J Cardiol. 2017;120(11):2008-16. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.019.
12. van der Heijden AC, Levy WC, van Erven L, et al. Prognostic Impact of Implementation of QRS Characteristics in the Seattle Heart Failure Model in ICD and CRT-D Recipients. Pacing Clin Electrophysiol. 2016;39(6):565-73. doi:10.1111/pace.12862.
13. Regoli F, Scopigni F, Leyva F, et al. Validation of Seattle Heart Failure Model for mortality risk prediction in patients treated with cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2013;15(2):211-20. doi:10.1093/eurjhf/hfs162.
14. Kang Y, Cheng L, Cui J, et al. A new score system for predicting response to cardiac resynchronization therapy. Cardiol J. 2015;22(2):179-87. doi:10.5603/CJ.a2014.0089.
15. Maass AH, Vernooy K, Wijers SC, et al. Refining success of cardiac resynchronization therapy using a simple score predicting the amount of reverse ventricular remodelling: results from the Markers and Response to CRT (MARC) study. Europace. 2018;20(2):e1-e10. doi:10.1093/europace/euw445.
16. Végh EM, Kandala J, Januszkiewicz L, et al. A new simplified electrocardiographic score predicts clinical outcome in patients treated with CRT. Europace. 2018;20(3):492-500. doi:10.1093/europace/euw382.
17. Kydd AC, Khan FZ, Ring L, et al. Development of a multiparametric score to predict left ventricular remodelling and prognosis after cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2014;16(11):1206-13. doi:10.1002/ejhf.167.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО КУПИРОВАТЬ КРИЗ ИЛИ НАЗНАЧИТЬ ПЛАНОВУЮ ТЕРАПИЮ?

Физиотенз®

ДЛЯ ЭКСТРЕННЫХ СЛУЧАЕВ И ЕЖЕДНЕВНОГО КОНТРОЛЯ АГ [1]

• КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ [2] • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АГ [3]
• РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА [4]

ФИЗИОТЕНЗ®.
Регистрационный номер: П NO15691/01. МНН: моксонидин, 0,2 мг; 0,3 мг; 0,4 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакодинамика*: моксонидин является гипотензивным средством гипотензивного действия. Моксонидин улучшает на 21 % индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе; синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада; тяжелая печеночная недостаточность; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд/мин); атриовентрикулярная блокада II или III степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). С осторожностью: Атриовентрикулярная блокада I степени (риск развития брадикардии), заболевания коронарных артерий (в т. ч. ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, ранний постинфарктный период), заболевания периферического кровообращения (в т. ч. перемежающаяся хромота, синдром Рейна), эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома; умеренная почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин, креатинин сыворотки 105-160 мкмоль/л), печеночная недостаточность; беременность. **Применение при беременности в период грудного вскармливания:** Беременность: клинические данные о применении лекарственного препарата Физиотенз у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз• следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период грудного вскармливания: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения лекарственного препарата Физиотенз в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе -0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мгв сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одномоментно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. Во время лечения необходим регулярный контроль АД. **Особые указания*:** в постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз• и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз• сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз•. В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз• приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз• резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска:** по рецепту. *** Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.** СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 28.09.2020.

RUS 2179457 (v1.1)

ООО «Эбботт Лэбораториз».
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: + 7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81.
www.abbott-russia.ru.

Abbott

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации: – М., 2013. – 64 с. 2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотложных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – № 3. – С. 2–7. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г. 4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. http://www.gipertonik.ru/ access on 07.06.2016.